

Echo contrast agent for oral use

Patent number: DE4428589
Publication date: 1996-02-15
Inventor: BELLER KLAUS-DIETER DR (DE); LINDER RUDOLF DR (DE)
Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Classification:
- **international:** A61K49/00; C07C31/26; C08L1/26
- **european:** C08L1/28
Application number: DE19944428589 19940812
Priority number(s): DE19944428589 19940812

Abstract of DE4428589

An echo contrast agent to be taken orally contains water insoluble ethylcellulose and thickeners. The thickeners are pref. pectins, alginates, substd. methyl celluloses and/or xanthan. The agent can also contain osmotically effective auxiliaries, taste improvers and/or poloxamers of av. mol.wt. 2750-380. The echo contrast agent can be taken orally and used as an echo contrast agent for imaging e.g. the intestines. The agent gives sufficient contrast without causing shadows which make diagnoses difficult.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift
⑯ ⑯ DE 44 28 589 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 49/00
C 07 C 31/26
C 08 L 1/26

⑯ Anmelder:
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑯ Erfinder:
Beller, Klaus-Dieter, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Orales Echokontrastmittel

⑯ Es wird ein oral einzunehmendes wäßriges Echokontrastmittel vorgeschlagen, das durch den Gehalt an wasserunlöslicher Ethylcellulose und Verdickersubstanzen gekennzeichnet ist. Aufgrund seiner günstigen Kontrastgebungseigenschaften ermöglicht es auch die Diagnose in tieferliegenden Schichten des Körpers.

DE 44 28 589 A 1

DE 44 28 589 A 1

1
Beschreibung

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft oral einzunehmende Echokontrastmittel.

Stand der Technik

Ein orales Echokontrastmittel sollte möglichst unoxatisch sein, sollte die Darmperistaltik nicht beeinflussen und sollte nicht resorbiert werden. Die Därme sollten durch das orale Echokontrastmittel gedehnt werden und dabei möglichst homogen ausgefüllt werden. Besonders wesentlich ist, daß ein oral es Echokontrastmittel keine die Diagnose erschwerende Schallschatten verursachen sollte.

Seit langer Zeit werden trinkbare Flüssigkeiten wie Wasser, Fruchtsäfte und Milch als orale Echokontrastmittel eingesetzt. Die Ergebnisse sind unbefriedigend. Zudem muß dem Patienten zugemutet werden, innerhalb relativ kurzer Zeit ein bis zwei Liter dieser Flüssigkeiten einzunehmen. Es hat daher nicht an Vorschlägen für vorteilhaftere orale Echokontrastmittel gefehlt.

In der DE-A-32 46 386 werden Emulsionen von teilweise miteinander mischbaren Flüssigkeiten oder Phasen vorgeschlagen.

Die EP-A-0458745 offenbart in wässrigen Systemen suspendierbare Mikrokapseln oder -ballone.

Aus der EP-A-0502814 sind Zubereitungen bekannt, bei denen ultraschallreflektierende Partikel in einer wasserunlöslichen Trägerphase suspendiert sind.

Nach der EP-A-0500023 erhält man ein orales Echokontrastmittel, indem man mikronisierte Partikel in einem Hydrokolloid suspendiert. Insbesondere wird eine Suspension von Kaolin in einer Pektinlösung vorgeschlagen.

In der WO-A-91/18612 werden wässrige Lösungen von biokompatiblen Polymeren, die von einer Silikonkomponente überzogen sind, beschrieben. Diese Zubereitungen enthalten fakultativ ein Entgasungsmittel.

Nach der WO-OS-92/17514 eignen sich homogene wässrige Suspensionen von "microspheres" geringer Dichte als orales Echokontrastmittel.

Nachteilig an diesen oralen Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik ist das Auftreten von Schallschatten, was eine Diagnose von tiefer liegenden Schichten erschwert oder gar unmöglich macht.

Beschreibung der Erfindung

Überraschend wurde nun festgestellt, daß wässrige Zubereitungen, die wasserunlösliche Ethylcellulosen und Verdickersubstanzen enthalten, eine ausreichende Kontrastanhebung ergeben, ohne daß das Auftreten von Schallschatten festgestellt werden konnte.

Gegenstand der Erfindung sind daher oral einzunehmende wässrige Echokontrastmittel enthaltend wasserunlösliche Ethylcellulosen und Verdickersubstanzen.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

In den erfundungsgemäßen Zubereitungen sind 0,2 bis 15% (Gewicht/Volumen, G/V), vorzugsweise 0,3 bis 5% (G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose enthalten. Die Teilchengröße der wasserunlöslichen Ethylcellulose bewegt sich zwischen 5 und 500 µm, vorzugsweise zwischen 10 und 150 µm.

2

Als Verdickersubstanzen kommen beispielsweise Pektine, Alginate, substituierte Methylcellulosen und Xanthan in Frage. Diese Verdickersubstanzen werden in einer Menge von 0,1 bis 15% (G/V), vorzugsweise 0,1 bis 4% (G/V) eingesetzt.

Weiterhin können in den erfundungsgemäßen Zubereitungen übliche osmotisch wirksame Hilfsstoffe, übliche Geschmacksverbesserer einschließlich Süßstoffe sowie Poloxamere mit einem mittleren Molekulargewicht von 2750 bis 3800 enthalten sein. Als osmotisch wirksame Stoffe sind insbesondere Zucker und Zuckeralkohole, wie z. B. Sorbit, Mannit und Lactose zu verstehen. Diese werden in einer Menge von 0,2 bis 10% (G/V), vorzugsweise 0,5 bis 2% (G/V) zugesetzt.

15 Poloxamere werden in einer Menge von 0,2 bis 2% (G/V) verwendet.

Die erfundungsgemäßen Zubereitungen können hergestellt werden, indem die wasserunlösliche Ethylcellulose in Wasser, das gegebenenfalls bereits die Hilfsstoffe enthält, suspendiert wird und anschließend die Verdickersubstanz eingerührt wird. Nach dem Quellen der Verdickersubstanz wird durch Zugabe von Wasser die Endkonzentration eingestellt.

Herstellungsbeispiele

1) In 80 ml Wasser werden 1,50 g Mannit, 0,02 g Saccharin-Natrium, 0,1 g Cyclamat-Natrium und 0,08 g Karamell-Aroma gelöst. In dieser Lösung werden 1,6 g wasserunlösliche Ethylcellulose (Teilchengröße < 0,1 mm) suspendiert. Dann werden 0,25 g Xanthan eingerührt. Nach abgeschlossener Quellung des Xanthan wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

2) In analoger Weise wie in Beispiel 1 werden 100 ml Suspension aus folgenden Bestandteilen hergestellt:

Ethylcellulose (< 0,05 mm)	2,00 g
Mannit	1,00 g
Xanthan	0,30 g
Cyclamat-Na	0,10 g
Saccharin-Na	0,01 g
Wasser	auf 100 ml

Mit den Zubereitungen nach den Herstellungsbeispielen wurde die Kontrastwirkung an einem Phantom und freiwilligen Probanden untersucht. Es zeigte sich eine sehr günstige Kontrastanhebung, ohne daß Schallschatten aufraten. Besonders bemerkenswert ist die beobachtete Demarkierung der Darmmukosa. In allen Fällen war ein Volumen von weniger als 10 ml/kg Körpergewicht für eine Diagnose ausreichend. Erstaunlicherweise wird die Bildgebung durch die Frequenz des Ultraschallkopfs nur wenig beeinflußt, so daß alle üblichen Frequenzen von 2,0 bis 7,5 MHz verwendbar sind.

Patentansprüche

1. Oral einzunehmendes wässriges Echokontrastmittel enthaltend wasserunlösliche Ethylcellulosen und Verdickersubstanzen.
2. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Verdickersubstanzen Pektine, Alginate, substituierte Methylcellulosen und/oder Xanthan enthalten sind.
3. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch

gekennzeichnet, daß 0,2 bis 15% (G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose und 0,1 bis 15% (G/V) Verdickersubstanzen enthalten sind.

4. Echokontrastmittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß 0,3 bis 5% (G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose und 0,1 bis 4% (G/V) Verdickersubstanzen enthalten sind.

5. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der wasserunlöslichen Ethylcellulose 5 bis 500 μm beträgt.

6. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß osmotisch wirksame Hilfsstoffe, Geschmacksverbesserer und/oder Poloxamere mit einem mittleren Molekulargewicht von 2750 bis 3800 enthalten sind.

7. Echokontrastmittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als osmotisch wirksame Hilfsstoffe Zucker und/oder Zuckeralkohole in einer Menge von 0,2 bis 10% (G/V) enthalten sind.

8. Echokontrastmittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Poloxamere in einer Menge von 0,2 bis 2% (G/V) enthalten sind.

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Echo contrast agent for oral use

Veröffentlichungsnr. (Sek.) DE4428589
Veröffentlichungsdatum : 1996-02-15
Erfinder : BELLER KLAUS-DIETER DR (DE); LINDER RUDOLF DR (DE)
Anmelder : BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Veröffentlichungsnummer : [DE4428589](#)
Aktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19944428589 19940812
Prioritätsaktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19944428589 19940812
Klassifikationssymbol (IPC) : A61K49/00; C07C31/26; C08L1/26
Klassifikationssymbol (EC) : C08L1/28
Korrespondierende Patentschriften

Bibliographische Daten

An echo contrast agent to be taken orally contains water insoluble ethylcellulose and thickeners. The thickeners are pref. pectins, alginates, substd. methyl celluloses and/or xanthan. The agent can also contain osmotically effective auxiliaries, task improvers and/or poloxamers of av. mol.wt. 2750-380. The echo contrast agent can be taken orally and used as an echo contrast agent for imaging e.g. the intestines. The agent gives sufficient contrast without causing shadows which make diagnoses difficult.

Daten aus der esp@cenet Datenbank -- I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)